

Allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon hos barn i Norge 1974-2014

Margrete Hvidsteen, medisinstudent, UiO

Veileder: Jochen Büchner, PhD.
Barnemedisinsk avdeling, Rikshospitalet



Prosjektoppgave, medisinsk fakultet.

UNIVERSITETET I OSLO

2015

Innholdsfortegnelse:

Abstract:	
Norsk	s. 3
English	s. 4
Innledning:	s. 5
Bakgrunn:	s. 5
Målsetning:	s. 9
Materiale/ Metode:	s. 9
Resultater:	s. 11
Del 1 Kjerneopplysninger om pasientene	s.11
Del 2 Presentasjon av noen endringer	s.14
Del 3 Overlevelse	s.18
Oppsummering av resultatene	s.24
Diskusjon:	s. 24
Oppsummering:	s. 27
Kilder:	s. 27

Abstract

Norsk:

Bakgrunn: Allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (allo-HSCT) er et behandlingsalternativ som kan tilbys barn ved diagnoser der en av ulike grunner ikke har adekvat hematopoiese, immunfunksjon eller enzymproduksjon. Behandlingen er potensielt helbredende for ellers livstruende sykdommer, men har flere akutte og kroniske komplikasjoner. Behandlingen har vært gjenstand for store fremskritt fra den ble introdusert og frem til i dag.

Materiale og metode: Dette er en retrospektiv gjennomgang av transplantasjonsdata registrert på pediatrike pasienter i Norge, på Rikshospitalet, i tidsperioden 1974- 2014. Det er laget en oppsummering av antall transplantasjoner, pasientkarakteristika, transplantasjonsopplysninger og observerte endringer over tid, i tillegg til en fremstilling av overlevelsesandeler.

Resultater: Fra 1974 - 2014 ble det utført 283 allo-HSCT på 267 barn, tendensen har vært og er økende. Medianalder er 5,65 år, 26 % av alle transplantasjoner ble utført før fylte 2 år, og det sees en lett overvekt gutter over piker. 57 % ble transplantert for en malign diagnose. Søkendonor og ubeslektet donor var omtrent like vanlig, de utgjorde 90 % og det sees en betydelig økning i andelen ubeslektede donorer med tiden. Stamceller ble høstet fra donors benmarg ved 90 % av transplantasjonene. Totaloverlevelse ved tre måneder, ett år og fem år er henholdsvis 83 %, 70 % og 61 %, og det er ikke funnet endringer i overlevelsesandel med tiden for hele transplantasjonsgruppen. Overlevelsesandelen ser ut til å variere med diagnose.

Konklusjon: I denne oppgaven er det ikke funnet at fremskritt i behandlingsprosedyrene har ført til bedre korttidsoverlevelse for transplantasjonsgruppen i sin helhet. Endringer i overlevelse for undergruppene av diagnosene eller andre endepunkter som transplantasjonsrelatert morbiditet, residivrisiko og senskader har ikke vært gjenstand for oppgaven. Det sees et behov for at behandlingen inngår i prospektive studieprotokoller. Videre vil det være interessant å utdype dødsårsak, andre akutte komplikasjoner og ikke minst langtidskomplikasjoner og livskvalitet hos de overlevende i utvidete analyser.

Abstract

English:

Background: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a treatment option for children with diagnoses that for some reason prevent an adequate hematopoiesis, immune function or enzyme production. The treatment is a potential cure for otherwise life-threatening diseases, but offers a risk for both acute and chronic complications. There are made great advances for HSCT from the start of its history and forward to this date.

Material and methods: This is a retrospective analysis of transplantation data registered for all pediatric patients transplanted in Norway at the National Hospital Rikshospitalet, during the time period from 1974-2014. We summarize the number of transplants, patient characteristics, transplantation details and some observed changes over time. In addition, survival rates are presented.

Results: From 1974-2014, 283 allo-HSCT on 267 children were performed, and annual numbers are rising. Median age was 5, 65 years, 26 % of the transplantations were performed before the age of 2 years and there are more boys than girls. 57 % were transplanted for a malignant disease. Sibling donors and unrelated donors were used equally common overall 90 %, and there is a marked rise in the use of unrelated donors over time. Overall survival at 3 months, 1 year and 5 years is respectively 83 %, 70 % and 61 %. We were not able to find any changes in the overall survival over time for the whole patient group. However, survival rates seem to vary between the different diagnoses.

Conclusion: In this retrospective analysis, advancements in treatment procedures have not improved survival in first year after treatment when all transplanted patients are analyzed as a group. Changes in survival rates of the subgroups of patients, and other endpoints like transplant-related morbidity, relapse risk and late effects were not addressed in this analysis. Patients should be transplanted within study protocols and prospective trials, and it would be interesting to evaluate the cause of death, other acute complications and late complications and quality of life among survivors in further analyses.

Innledning

I 1974 ble den aller første hematopoietiske stamcelletransplantasjonen gjennomført på et barn i Norge, og siden den gang har dette vært et felt i stadig utvikling. Ny teknologi og nye medisiner, sammen med internasjonal forskning og samarbeid har bidratt til at stamcelletransplantasjoner i dag er en etablert behandling for mange diagnoser.

Hematopoietisk stamcelletransplantasjon er en høyspesialisert behandling som for barn i Norge utelukkende utføres på Rikshospitalet. Rikshospitalet har en transplantasjonsenhet for både barn og voksne. Barna og deres foreldre møtes av et transplantasjonsteam fra barneavdelingen som har faste prosedyrer for informasjon om og gjennomføring av transplantasjonen. Transplantasjonsenheten på Rikshospitalet er sertifiserte av JACIE (Joint Accreditation Committee- ISCT(Europe)¹ & EBMT²), som er et internasjonalt akkrediteringsorgan for stamcelletransplantasjonsbehandlingen.

Denne oppgaven omhandler allogene hematopoietiske stamcelletransplantasjoner (allo-HSCT) for barn, utført ved barneavdelingen på Rikshospitalet. Den baserer seg på en retrospektiv analyse av transplantasjonsdata.

Bakgrunn

Definisjon:

Allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (allo-HSCT) er en behandling der en overfører hematopoietiske stamceller fra en person til en annen. Hematopoietiske stamceller er pluripotente stamceller som finnes blant annet i benmargen. Disse cellene er opphavet til alle våre blodceller, de deler seg i en lymfoid og en myeloid rekke. Den lymfoide forløpercellen danner NK-celler i tillegg til T- og B- lymfocytter, mens den myeloide forløpercellen er opphavet til granulocytene, monocytene, erytrocyttene og megakaryocytene, dermed også blodplatene[1]. Målet med HSCT er å erstatte hematopoietiske stamceller som er enten syke eller av ulike grunner ikke har adekvat funksjon, med friske stamceller som skal ta over den hematopoietiske eller immunologiske funksjonen hos mottakeren. For barn med medfødte metabolske sykdommer er hensikten med behandlingen å tilføre celler med normal enzymproduksjon [2].

Indikasjoner:

Indikasjonene for allo-HSCT vurderes for den enkelte pasient med tanke på diagnose, tilgang på donor, komorbiditet og andre behandlingsalternativer. Behandlingen kan i noen tilfeller være eneste kurative behandling, hos andre et elektivt behandlingsalternativ. HSCT innebærer fare for potensielt alvorlige bivirkninger og indikasjonene må vurderes nøye. Ved vurdering av indikasjonene følger en ofte internasjonale standarder og anbefalinger. I Norge er det for barn, som hos voksne, pasienter med leukemi som danner den største pasientgruppen som behandles med allo-HSCT. Andre maligne sykdommer, benmargssviktsykdommer og blodsykdommer som alvorlige thalassemier eller sigdcelleanemier kan også være aktuelle kandidater for HSCT. Nærmest unikt for de pediatriske pasientene er at det også tilbys transplantasjon for noen medfødte metabolske sykdommer og en rekke medfødte immunsviktilstander.

Leukemi:

I Norge får mellom 40-50 barn akutt leukemi hvert år [3]. Akutt leukemi skyldes ukontrollert proliferasjon og opphopning av umodne hematopoietiske stamceller [4].

¹ International Society for Cellular Therapy, ISCT (Europe)

² European Group for Blood and Marrow transplantation

Blastcellene fortrenger den normale hematopoiesen og fører til anemi, nøytropeni og trombocytopeni. Kliniske symptomer på cytopeni kan oppstå, og kan ledsages av forstørrede lymfeknuter, hepatosplenomegali og leddsmerter og – hevelser [5].

I Norge behandles barn med leukemi etter kliniske studieprotokoller fra NOPHO (Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology) eller andre internasjonale studiegrupper.

Akutt myelogen leukemi (AML): Av barn med AML oppnår 80-90 % en første komplette remisjon (first complete remission, CR1) med den aktuelle NOPHO-protokollen [6]. Resultater i Norden viser overlevelse på 65 %, noe som er internasjonalt er i toppsjiktet [6, 7]. I henhold til NOPHO-AML-protokollen er indikasjon for HSCT ved AML i CR1 spesielle høyrisikokriterier ved diagnosetidspunkt eller treg behandlingsrespons, og kun et fåtall pasienter fyller disse kriteriene. Alle som senere får AML-residiv har derimot en transplantasjonsindikasjon i CR2 [8].

Akutt lymfatisk leukemi (ALL): ALL har generelt bedre prognose enn AML med > 80 % overlevelse [7]. Aktuelle indikasjoner for HSCT i Norge er 1) pasienter i CR1 med treg behandlingsrespons på NOPHO-ALL 2008-behandlingen, 2) pasienter med spebarnsleukemi ("Infant-ALL") i CR1 med høyrisikokriterier samt 3) Philadelfiakromosom positiv ALL i CR1 med treg behandlingsrespons på behandlingen i henhold til EsPhALL-protokollen. Noen pasienter med ALL-tilbakefall trenger HSCT i CR2 [9].

Myelodysplastisk syndrom (MDS) og juvenil myelomonocytær leukemi (JMML): Alle pasienter med JMML eller MDS har i dag en transplantasjonsindikasjon.

Kronisk myelogen leukemi: Pasienter som responderer utilstrekkelig på tyrosinkinasehemmere har transplantasjonsindikasjon [8].

Donor:

Allogen HSCT innebærer, som allerede nevnt, å overføre friske hematopoietiske stamceller fra en frisk giver (donor), til en pasient (mottakeren). For at transplantatet kunne etableres hos mottaker og for at mottakeren skal tåle transplantatet, stilles det krav til forlikelighet mellom donor og mottaker. Når allogen HSCT er aktuelt, startes det søk etter donor og forlikeligheten avgjør hvem som kan være aktuell(e) donor(er). Forlikelighet bestemmes i Norge etter allelene HLA-A, B, C, DRB1 og DQB1. For at en donor regnes som forlikelig skal den være identisk for $\geq 9/10$ av de overnevnte allelene.

Donorsøket startes i familien. Man tester pasientens HLA alleler mot nærmeste familie, vanligvis søsken og foreldre. Dersom man har søsken, er det 25 % sannsynlig at denne er HLA-identisk. HLA-identisk søskendonor (matched sibling donor, MSD) er førstevalg der det finnes, neste steg er å se etter andre HLA-identiske familiedonorer (matched family donor, MFD). Størst sannsynlighet er i så fall blant foreldre, men ved spesielle HLA-konstellasjoner også blant andre familiemedlemmer som for eksempel tanter eller onkler. Der det ikke finnes forlikelige familiegivere og indikasjonen for HSCT tilsier det, startes det søk etter forlikelig ubeslektet giver (matched unrelated donor, MUD) i benmargsregistre. Gjennom internasjonalt samarbeid kan man gjøre brede søk etter donor og til sammen har man tilgang på >18 millioner donorer, i tillegg til >800.000 enheter med navlestrengsblod. Av og til lykkes man ikke å finne verken forlikelig familie- eller ubeslektet donor. I disse tilfellene kan man bruke ubeslektet, uforlikelig donor (mismatched unrelated donor, MMUD) med $\leq 8/10$ like alleler. Et annet alternativ er bruk av foreldre som ikke er HLA-identiske. Biologiske foreldre vil alltid ha likhet for minst 5/10 alleler (haploidentisk) og det kan også være forlikelighet for noen av allelene på ikke nedarvede HLA-molekyler. Ikke-forlikelige foreldre donor kalles også haploidentisk giver. MMUD og haplogiver er sjeldne alternativer, men må forsøkes inni mellom [10, 11]. Frem til rundt år 2000 var HLA-typingen i Norge hovedsakelig basert på serologiske teknikker; fra 2002 ble molekylærgenetiske teknikker systematisk tatt i bruk med fordelen å gi høyoppløselig genomisk informasjon om HLA-genotypene.

Stamcellekilde:

Stamceller som skal overføres til et barn høstes vanligvis fra en donor ved benmargaspirasjon i narkose ("BM-stamceller"). Der det foreligger spesielle grunner kan stamceller rekrutteres til perifert blod ved hjelp av G-CSF og høstes via leukaferese ("PBSC" = perifere blodstamceller). Et tredje alternativ er cryopreserverte stamceller fra HLA-typet navlestrengsblod ("UCSC" = umbilical cord stem cells) [12].

Kondisjonering:

Kondisjonering eller forbehandling er en svært viktig del av behandlingen ved HSCT og har flere hensikter:

- 1) Immunablasjon: forbehandlingen skal utrydde mottakers immunforsvar, noe som er en forutsetning for at donorcellene skal kunne etablere seg i vertens kropp.
- 2) Myeloreduksjon eller -ablasjon: forbehandlingen skal utslette store deler av de syke cellene hos mottaker (myeloreduksjon), dette er særlig viktig ved maligne tilstander hvor man ønsker å fjerne alle cellene i benmargen (myeloablasjon).
- 3) "Skaffe plass": tømme benmargen til en viss grad for friske celler slik at den nye benmargen får plass.

Forbehandlingsregimene er ulike for de ulike pasientgruppene, avhengig av blant annet diagnose og donorforlikelighet. De består av cytostatika alene eller i kombinasjon med helkroppsbestråling (TBI). Særlig i nyere tid har det vært forsøkt ut nye varianter og kombinasjoner av de cytotoksiske medikamentene. For voksne, særlig eldre pasienter, har reduserte doser med cytostatika blitt brukt i forbehandlingen ("RIC" = reduced intensity conditioning) der man satser på den immunologiske graft-versus-leukemia-effekt (se under) fremfor forbehandlingens myeloablative effekt. RIC-kondisjonering brukes, i mindre grad, også på utvalgte diagnoser hos barn. Forbehandlings dilemma går på at den må være toksisk nok til å utrydde syke, særlig maligne, celler samtidig som man ønsker å være forsiktig med akutt toksisk påvirkning og senbivirkninger. Forbehandling har vært og er stadig gjenstand for diskusjoner og studier. Ved å redusere på forbehandlingens intensitet reduseres transplantasjonsrelatert dødelighet, men man ser på den andre siden økt antall dødsfall på grunn av residiv [13].

Stamcelleoverføring:

På transplantasjonens "dag 0" overføres stamcellene til pasienten. Stamcellene er vanligvis ferske og høstet fra donor samme dag eller dagen før. De overføres intravenøst i en sentral venekateter (CVK) på samme måte som en blodtransfusjon. Stamcellene bruker noen dager på å etablere seg i mottakers margrom der de adherer og prolifererer. Etter transplantasjonen tar det 2-4 uker før en kan forvente å finne donors granulocytter i pasientenes perifere blod, platene kommer ofte noe senere [12].

Komplikasjoner:

Som konsekvens av forbehandlingen utvikler pasientene en grav pancytopeni. På grunn av dette vil pasienten naturligvis bli svært utsatt for infeksjoner og blødninger, samt vil kunne ha symptomer på anemi. Infeksjonsprofylakse er derfor en viktig del av forløpet.

- 1) Pasientene ligger på isolat omtrent fra transplantasjonstidspunkt og frem til granulocytallet er $>0.3 \times 10^9$ i 3 påfølgende dager, samtidig som totalantall hvite blodceller er $> 1.0 \times 10^9$ [12][14].
- 2) I tillegg til fysisk isolasjon får alle profylaktisk antimikrobiell terapi. Trimetoprim gis som profylakse, spesielt mot pneumocystis jirovecii. Acyklovir gis som forebygging mot cytomegalovirusinfeksjon, samt de andre herpesvirusene. Det gis også en soppprofylakse, vanligvis Flukonazol som er profylakse mot candida og ved noen tilfeller også liposomalt amphotericin B mot aspergillusinfeksjoner [15]. Det kliniske bilde overvåkes nøye, og ved minste tegn til infeksjon startes sepsisbehandling [16]. I den pancytopeni fasen kan blodtransfusjoner bli aktuelt. SAG gis ved HB $<8,0$, og plater gis ved trombocytall < 20 , tidligere ved blødningstegn. Immunoglobuliner substitueres dersom IgG faller til < 5 g/dl. Alle blodprodukter skal bestråles før de gis pasienter i en periode før og etter HSCT [16]. Andre problemer i etterkant av den myeloablative forbehandlingen kan være kvalme, slimhinneskader og betydelige ernæringsvansker. Godt munnstell er viktig, sondeernæring eller totalparental ernæring ("TPN") kan bli aktuelt [12].

Akutt graft versus host disease: (GVHD)

Selv om donor og mottaker er HLA-forlikelige på de fem undersøkte allelene, er de ellers genetisk ulike. Disse forskjellene kan gi opphav til en immunreaksjon som kan oppstå i forløpet etter allo-HSCT. Dersom vertens T-celler går til angrep på de tilførte donorcellene kan det føre til avstøtning av transplantatet, en reaksjon. Det sees sjelden ettersom vertens immunforsvar vanligvis er fullstendig slått ut av forbehandlingen. Vanligere er det at donors T-celler reagerer på vertscellene. Reaksjon av

donorceller med vertskroppen kalles graft-versus-host reaksjon [12]. De donerte T-cellene aktiveres ved møte med mottakerens celle- eller vevskomponenter og starter en immunreaksjon der aktivisering av blant annet cytokiner, som TNF- α , resulterer i vevsnekrose. Når immunreaksjonen gir seg uttrykk i kliniske symptomer kalles det graft-versus-host disease, GVHD. Symptomene som oppstår i den akutte GvHD-fasen, som oftest innen 3 mnd etter transplantasjonen, gjør seg gjeldene fra tre organer. De affiserte organene er hud, lever og gastrointestinaltraktus med symptomer i form av henholdsvis utslett, kolestase og diaré. Alvorlighetsgraden kan variere fra milde og selvbegrensende til alvorlige og dødelig. Kriteriene som brukes for gradering av symptomene ble laget av Glucksberg et al. i 1974 og kalles Seattlekriteriene. Man deler alvorlighetsgraden av de ulike organsystemene fra 1-4 og deretter lager en totalsum fra 1-4 for aGVHD basert på graden av organinvolvering. Det kan ofte være vanskelig å vite om symptomene skyldes GVHD eller andre bivirkninger av behandlingen, slik at en biopsi kan være nødvendig for endelig diagnose [17].

Graft-versus-leukemi reaksjon (GvL)

Donors T-celler, som er opphavet til GVHD, kan også ha betydning for utryddelsen av maligne leukemiceller. Dette fenomenet er særlig studert for voksne pasienter med kronisk myelogen leukemi (KML) og kalles graft-versus-leukemia(GVL)-effekten. Dette er en viktig del av behandlingseffekten for HSCT ved leukemi [12].

GvHD-profylakse og -behandling

For å unngå et ukontrollert angrep av det "nye" immunsystemet får pasientene vanligvis en GvHD-profylakse som varierer i intensitet avhengig av donorforlikelighet (søsken-, familie- eller ubeslektet donor) og grunnsykdom (maligne versus ikke-maligne tilstander). Den består nærmest alltid av Cyklosporin (CyA), som kan kombineres med korte Metotrexat infusjoner. Metotrexat gis ikke ved navlestrengsblod eller til leukemipasienter med søskengiver. Anti-T-celle-globuliner, ATG er polyklonale antistoffer som kan brukes i forbindelse med transplantasjoner som en in vivo T-celle-depleksjon. Hensikten er å minimere donorens T-celler som kan forårsake GVHD, og pasientens T-celler som kan gi reaksjon av transplantatet. ATG-behandlingen brukes altså hovedsakelig som en kombinert GVHD- og reaksjonsprofylakse, og ATG inngår i forbehandlingsregime der det er økt risiko for GvHD (MUD) eller reaksjon/graft failure (svikt av den tilførte benmargen). Behandling ved symptomer på GVHD avhenger av alvorlighetsgraden og består primært av steroider, sekundært av ulike immunmodulerende medikamenter, og omtales ikke nærmere [18].

Kronisk GVHD:

Det er antatt at kronisk GVHD også er indusert av immunceller fra donor, men patofysiologien er lite kartlagt. Det kliniske bildet kan minne om ulike autoimmune tilstander og manifesteres med blant annet tørre slimhinner og øyne, lungesyntomer og muskel- og leddplager. Kronisk GVHD er en viktig årsak til non-relapse-mortalitet, blant annet på grunn av komplikasjoner med infeksjons- og sepsisutvikling. [17]

Venookklusiv leversykdom, VOD (sinusoidalt obstruksjonssyndrom (SOS))

Dette er en potensiell livstruende komplikasjon som sees særlig i akuttfasen etter en HSCT. Det skyldes skade av endotelcellene i leversinusoidene forårsaket av toksisk effekt av kondisjonierungsbehandling. Klinisk kan sees ikterus, vektoppgang med ødemer og ascites, magesmerter i øvre høyre kvadrant og økt platebehov. Det kan forekomme forhøyede levertransaminaser og forhøyet bilirubin. Hos noen med alvorlig VOD kan man også se encefalopati og koagulopati, nyresvikt og etter hvert multiorgansvikt. Profylaktisk gis ursodeoksykolsyre og ved mistanke må klinikk og væske- elektrolyttbalanse overvåkes nøye [16], man starter vanligvis behandling med Defibrotide [19].

Målsetning:

Målet med denne oppgaven er først og fremst å gi en oversikt over allogene hematopoietiske stamcelletransplantasjoner gjennomført ved Barnemedisinsk avdeling på Rikshospitalet. Dette gjøres ved en oppsummering og presentasjon av kjerneopplysninger om pasientene ved transplantasjonstidspunktet. Videre fremstilles noen endringer som har forekommet over tid. Til sist tar oppgaven for seg overlevelse som endepunkt for hele pasientgruppen.

Materiale

Pasientutvalg

Utvalget består av alle barn som har fått allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon i Norge. Pasientene har blitt behandlet på Barnemedisinsk avdeling ved Rikshospitalet i tidsperioden 1974 – 2014. Barnemedisinsk avdeling behandler pasienter som er til og med 15 år gamle, eldre behandles ved voksenhematologisk avdeling. Materialet inkluderer en pasient som var 17 år på transplantasjonstidspunkt, men som ble behandlet på barneavdelingen. Noen barn har, på grunn av svært sjeldne sykdommer, blitt henvist til utenlandske sentre med høyre kompetanse, eller på grunn av kapasitetsgrunner blitt behandlet i utlandet eller ved voksenavdelingen; disse inngår ikke i dette materialet. Utvalget inkluderer heller ikke pasienter som har fått autolog stamcellestøtte.

Etikk

Føring av et internt register om transplantasjonsaktiviteten er godkjent av personvernombudet ved Oslo universitetssykehuset.

Metode

Denne oppgaven er en retrospektiv gjennomgang av foreliggende opplysninger lagret i et internt register ved barnemedisinsk avdeling på Rikshospitalet. Opplysningene er fortløpende registrert i Excel. Med unntak av pasientene fra 2014 er alle dataene plottet av samme person. Manglende opplysninger eller usikre noteringer har blitt dobbeltsjekket i journalsystemet, DIPS. For øvrig har flere variablene i registeret blitt ryddet opp i og det ble regnet ut alder og lagt til kjønn basert på pasientens personnummer. For pasientene som var registrert som døde, ble det regnet ut tid fra transplantasjon til død. For pasientene registrert som i live, ble dette sjekket opp mot DIPS, journalsystemet er koblet opp mot folkeregisteret som registrerer dødsfall fortløpende. Dato for siste oppfølging ble registret som datoen journalopplysningene ble sjekket, 23.1.2015. "Siste oppfølging" er altså her definert som siste opplysning om at pasienten er i live. Med utgangspunkt i dato for siste oppfølging, ble det regnet tid mellom transplantasjon og siste oppfølging.

Del 1 og 2 av resultatdelen inneholder kjerneopplysninger om pasientgruppen, samt presentasjon av noen endringer observert over tid. Diagnosene er delt inn i fire underkategorier; malign, hematologisk, immunsvikt eller metabolsk sykdom. Det foreligger en tabell i resultatdelen der en kan lese ut hvilke diagnoser som har blitt plassert i hvilken kategori. Donorer deles her inn i søsken, familie eller ubeslektet, om donor har vært forlikelig foreligger det ikke fullstendige opplysninger om, men det regnes som ganske sikkert at de aller fleste har vært forlikelege.

Tall, tabeller og figurer brukt i del 1 og 2 av resultatdelen er trukket ut av datamaterialet ved hjelp av Excels regne- og tabellfunksjoner.

Resultatenes del 3 omhandler overlevelse. Fremstillingene er laget på to ulike måter.

Resultatenes del 3a og 3c er laget med hjelp av SPSS. Det er laget Kaplan-Meier-overlevelseskurver, alle pasienter er inkludert (N=267). Dette gjelder kurvene i figur 5, 6, 9 og 10. Figur 9 og 10 sammenligner to grupper. Gruppe A, transplantert mellom 1974 og 1998, gruppe B mellom 2003 og 2014. Sammenligningene er gjort med Chi-square og Log-rank-test og forskjeller er ikke signifikante med p-verdi >0.05.

I resultatenes del 3b er tall, tabeller og figurer laget ved hjelp av Excel. Her er det gjort en manuell opptelling av antall personer i live ved dag 100 og dag 365 etter transplantasjonen, henholdsvis omtalt som tre måneder og ett års totaloverlevelse. Pasientene fra 2014 er ekskludert for at alle skulle ha ≥ 1 års oppfølging. Det er også sammenligninger mellom de fire aktuelle tiårene, samt ett års overlevelsesandel mellom de vanligste diagnosene. Disse sammenligningene er ikke signifikanstestet. Alle tall fremstilt i del 3b er som sagt manuelt utregnet, verdiene er sjekket mot overlevelsestabeller laget med Kaplan-Meier i SPSS som er samsvarende.

Resultater

Del 1 Kjerneopplysninger om pasientene

1a) Pasientkarakteristika ved transplantasjonstidspunkt: Alder, kjønn og diagnose

Alder og kjønn

HSCT utføres på barnemedisinsk avdeling ved Rikshospitalet på barn i alderen 0-15. Med ett unntak, av en som var 17 år ved transplantasjonstidspunktet, var alle ≤ 15 år, medianalder ved transplantasjonstidspunkt var 5,65 år. Av de 283 transplantasjonene ble 75 (27 %) barn transplantert før fylte 2 år. Av de transplanterte pasientene var flere gutter enn piker, med forholdet 61 % og 39 %.

Tabell 1

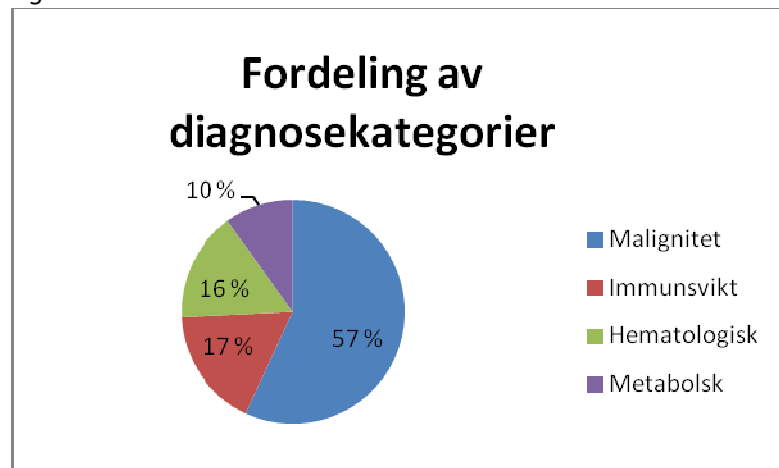
Alder (år) N= 283		
Median (spredning)	5,65	(0,15 - 17,59)
Antall < 2 år (%)	75	27 %
Kjønn N= 283		
	Antall	%
Gutt	174	61
Pike	109	39

Tabell 1 viser en oversikt over alder og kjønn.

Diagnose

I materialet er det registrert til sammen 26 ulike diagnoser. Diagnosene er delt inn i fire kategorier; maligne sykdommer, immunsviktilstater, hematologiske sykdommer og metabolske sykdommer.

Figur 1



Figur 1 viser den prosentvise fordelingen av de fire diagnosekategoriene. Hvilke diagnoser som inngår i hver kategori kan leses fra tabell 2

De maligne blodsykdommene utgjør den største andelen av pasientene, 161 pasienter (57 %) ble transplantert for en malign sykdom. Akutt lymfatisk leukemi (ALL) er i materialet den hyppigste diagnosen, 74 pasienter (26 %) hadde ALL som indikasjon, akutt myelogen leukemi var diagnosen for 50 pasienter (18 %). 37 pasienter hadde andre maligne blodsykdommer som er oppført i tabell 2. Ulike immunsviktilstater var indikasjon for 49 (17 %) av pasientene. I denne gruppen hadde 20 pasienter (7 %) severe combined immunodeficiency (SCID), 15 pasienter (5 %) hemofagocytisk lymfocytose (HLH), og 14 pasienter hadde andre immundefekter som er oppført i tabell 2. Hematologiske tilstander er registrert for 45 pasienter (16 %) hvorav alvorlig aplastisk anemi (SAA) forekom hos 32 pasienter (11 %) og β -thalassemie hos 11 pasienter (4 %), de resterende står nevnt i tabell 2. Metabolske tilstander var diagnosen for 28 (10 %) pasienter, Hurler syndrom dominerer gruppen med 22 pasienter (8 %), andre er oppført i tabell 2.

Tabell 2

Diagnose N=283		Antall	%
Malign		161	57
	ALL	74	26
	AML	50	18
	Andre ¹	37	
Immunsvikt		49	17
	SCID	20	7
	HLH	15	5
	Andre ²	14	
Hematologisk		45	16
	SAA	32	11
	β-thalassemi	11	4
	Andre ³	2	
Metabolsk		28	10
	Hurler	22	8
	Andre ⁴	6	

Tabell 2 gir en oversikt over antall og andel pasienter med hver diagnose. Se under for fullstendig oversikt over hva som inngår i "andre".

¹JMML (juvenil myelomonocytt leukemi), KML (kronisk myelogen leukemi), KMML (kronisk myelomonocytt leukemi), MDS (myelodysplastisk syndrom), NHL (non-Hodgkins lymfom).

² WAS (Wiscott Aldrich syndrom), LAD (leukocytt adhesjon defisiensi), IPEX (Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome), Chediak-Higashi syndrom, CGD (chronic granulomatous disease), Immunsvikt-ikke spesifisert

³CAMT (kongenitt amegacaryocytisk trombocytopeni), Fanconi anemi

⁴ Osteopetrose, MLD (metakromatisk leukodystrofi), ALD (adrenoleukodystrofi), alpha-mannosidose

1b Transplantasjonsopplysninger: Forbehandling, donor og stamcellekilde.

Forbehandling:

Forbehandling består av ulike kombinasjoner av cytostatika og eventuelt helkroppsbestråling (Total Body Irradiation, TBI). Pasientene i dette materialet har fått forbehandling med mange ulike kombinasjoner av medikamentene Cyklofosfamid (Cy), Busulfan (Bu), Fludarabin (Flu), Etoposid (Eto), Melfalan (Mel), Thiotepa (Thio), Treosulfan (Treo), med eller uten TBI. Den vanligste forbehandlingen var kombinasjonen av Busulfan og Cyklofosfamid (BuCy) som ble gitt til 148 (52 %) av alle pasientene. Cyklofosfamid har blitt gitt i 2 ulike doser (120 mg/kg eller 200 mg/kg), og kalt henholdsvis liten og stor BuCy. Begge doseringsregimene er her lagt sammen ("BuCy"). TBI ble gitt til 35 (12 %) av pasientene i kombinasjon med ulike medikamenter. Noen pasienter med alvorlig immunsvikt har ikke fått cytostatisk forbehandling, dette gjelder 11 pasienter. Endringer i forbehandlingsregime beskrives nærmere i eget avsnitt.

Tabell 3

Forbehandling N=283	Antall	%
1) Busulfanbasert	186	66
BuCy	148	
BuCyMel	23	
BuCyEto	10	
BuFluThio	3	
BuCyFlu	1	
BuFlu	1	
2) TBI-basert	35	12
TBICy	32	
TBICyEto	1	
TBIEto	1	
TBIEtoThio	1	
3) Andre	51	18
Cy	31	
TreoFluThio	7	
FluMelThio	4	
FluCy	3	
TreoFlu	3	
FluMel	2	
FluThio	1	
4) Ingen	11	4

Tabell 3 inneholder detaljert oversikt over de ulike forbehandlingskombinasjoner som er gitt.

Donor: Donorene er delt inn i kategoriene søsken-, familie- og ubeslektet donor. En ubeslektet donor var vanligste donor og ble brukt ved 139 transplantasjoner (49 %), søskendonor ble bruk ved 115 transplantasjoner (41 %). Det har vært endringer i fordelingen av de ulike donorkategoriene, se avsnitt "donorkategori" og figur 3 nedenfor.

Stamcellekilde: Pasientene i dette materiale har i all hovedsak fått stamceller høstet fra donors benmarg, det gjelder 254 pasienter (90 %). 14 pasienter (5 %) fikk celler høstet fra navlestreng (umbilical cord stem cells, UCSC). I tillegg fikk 2 pasienter (<1 %) en kombinasjon av benmargs- og navlestrengsceller. Celler høstet fra donors perifere blod (PBSC) ble gitt til 12 pasienter (4 %)

Tabell 4

Donor N= 283	Antall	%
Ubeslektet	139	49
Søsken	115	41
Familie (mor/far)	27	10
Stamcellekilde N= 283	Antall	%
Benmarg	253	90
UCSC	14	5
PBSC	12	4
Benmarg + UCSC	2	<1
Ingen ¹	2	<1

1) Døde før stamcellehøsting

Tabell 4 inneholder oversikt over antall og andel donor i hver kategori, samt antall og andel av de benyttede stamcellekilder.

Del 2 Presentasjon av noen endringer fra begynnelsen og frem til dags dato.

Antall

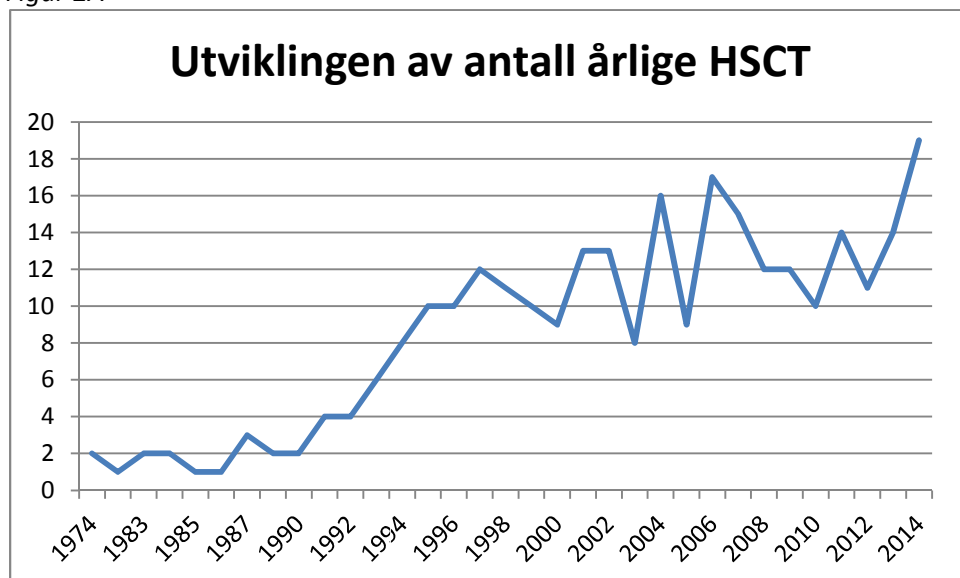
I tidsperioden 1974-2014 (41 år) er det utført 283 hematopoietiske stamcelletransplantasjoner ved barnemedisinsk avdeling på Rikshospitalet. Transplantasjonene er utført på til sammen 267 barn. 15 personer (5 %) ble retransplantert, av dem fikk 14 personer to, og én person tre transplantasjoner. Årsaken til retransplantasjon var rejeksjon for åtte av pasientene, residiv for fire pasienter, mens "graft failure" var årsaken for tre pasienter. Med "graft failure" menes at benmargen etter en begynnende funksjon svikter og pasienten på nytt får benmargssvikt.

Tabell 5

Hematopoietiske stamcelletransplantasjoner	Antall
Transplantasjoner totalt 1974 -2014	283
Pasienter totalt	267
Retransplantert (%)	15 (5)

Gjennomgang av materialet viser at antall årlige transplantasjoner har økt jevnlig i perioden og tendensen er stigende. I 2014 ble det utført 19 transplantasjoner, det er det høyeste antall transplantasjoner vi har sett. Fra 1974 til 1985 ble det utført kun 7 transplantasjoner, mens det de 10 siste årene, fra 2005 til og med 2014 ble det utført 133 transplantasjoner (47 %), noe som tilsvarer et snitt på 13,3 transplantasjoner årlig i denne tidsperioden.

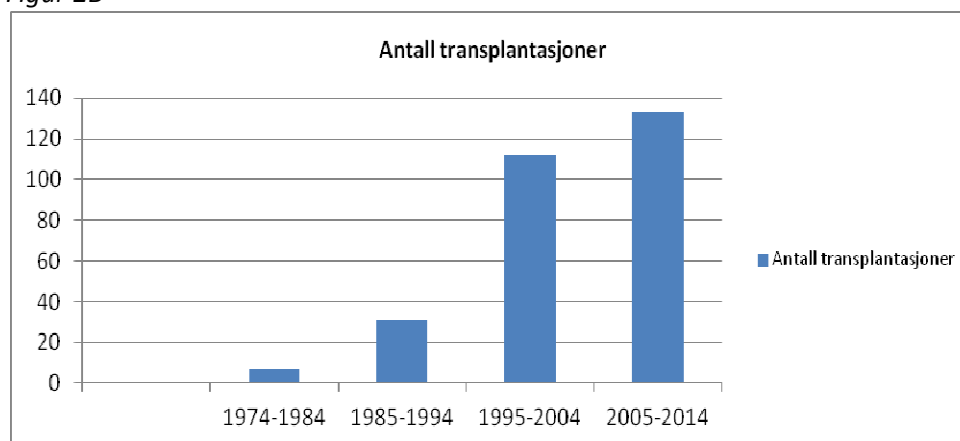
Figur 2A



Figur 2A

Viser antall transplantasjoner per år i hele tidsperiode; 1974- 2014

Figur 2B



Figur 2B

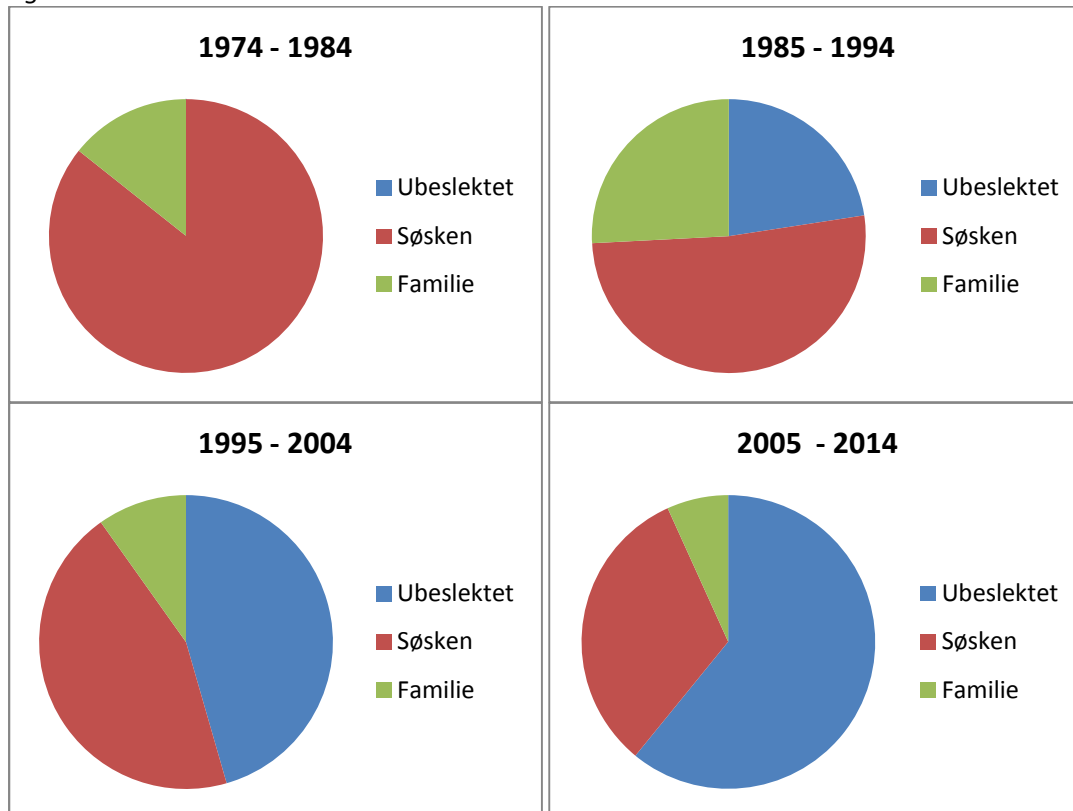
Viser antall transplantasjoner utført i hver av de fire tidsperiodene.

Donorkategori:

Andelen ubeslektede donorer har økt. Som beskrevet i avsnittet over har antall transplantasjoner økt med årene og mye av forklaringen til at vi transplanterer mer nå enn tidligere er tilgangen til ubeslektede donorer fra stadig bedre benmargsregistre og internasjonalt samarbeid.

Gjennomgang av dette datamaterialet viser en økning i bruken av alle donorer, noe som skyldes økning i totale antall transplantasjoner. Det sees en tydelig økning i andelen ubeslektede donorer.

Figur 3



Figur 3 viser fordelingen av donorkategorier i de ulike tidsperiodene.

Endring i forbehandlingsregime:

Forbehandling har endret seg med årene. Frem til 1997 ble det brukt Cyklofosfamid alene, eller i kombinasjon med helkroppsbestråling (TBI) eller Busulfan. I tillegg var det noen av pasientene som ikke fikk forbehandling. Melfalan ble tatt i bruk fra 1997 og fra siste halvdel av 2000-tallet ble de nyeste medikamentene Fludarabin, Thiotepa, Etoposid og Treosulfan tatt i bruk.

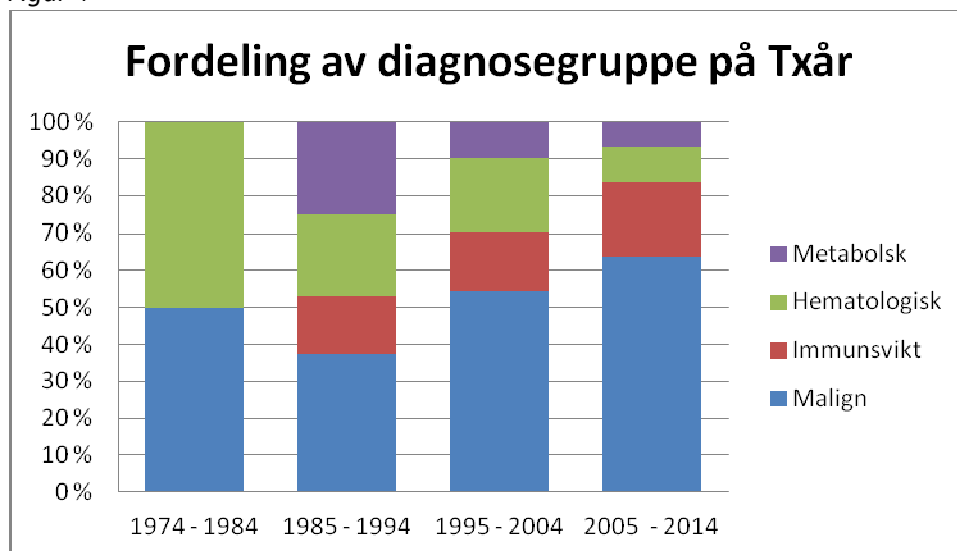
Tabell 3, i avsnitt 1b gir en oversikt over alle de ulike kombinasjoner av forbehandling, samt antall pasienter som har fått de ulike kombinasjonene.

Endringer i diagnosesammensetningen.

Ved å se på utviklingen av andelen av de ulike diagnosene som har blitt transplanterte finner en at det de siste 30 årene har blitt transplantert en økende andel av maligne sykdommer.

Immunsvikttilstandene viser også økende andel. De metabolske og de hematologiske tilstandene utgjør med tiden en mindre andel av pasientgruppene. Ved å se nærmere på antall, fremfor andel, ser man at de maligne sykdommene utgjør mange flere pasienter totalt, immunsvikttilstander er også flere nå enn før, hematologiske er redusert i antall, mens de metabolske sykdommene ligger stabilt.

Figur 4



Del 3 Overlevelse:

Overlevelsen er presentert etter rekkefølgen angitt under. Det var ønskelig å fremstille overlevelse på flere ulike måter, eller med ulike variabler, det er derfor flere punkter under og det er brukt både overlevelseskurver fra SPSS og manuell utregning fra Excel. Det henvises til metodekapittelet over for nøyaktig metode.

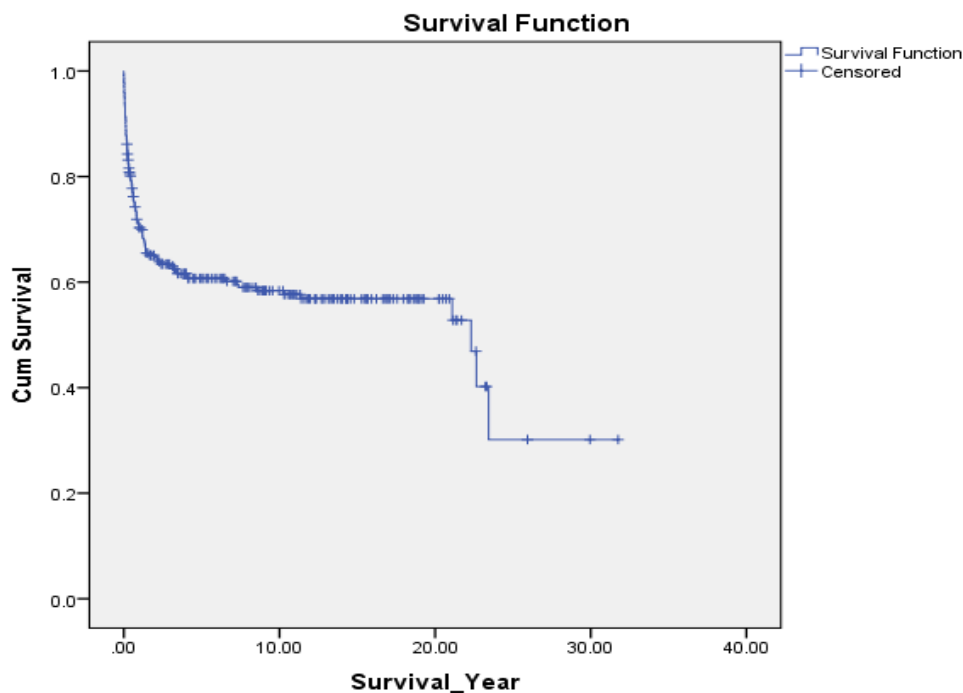
- a) **Oversikt:** Totaloversikt og 5-års-totaloverlevelse.
- b) **Transplantasjonsrelatert mortalitet og sammenligninger**
 - I. Totaloverlevelse for tre måneder og ett år
 - II. Sammenligning av overlevelsen for tre mnd og ett år i de ulike tidsperioder.
 - III. Sammenligning av ett års overlevelse etter diagnose
- c) **Sammenligninger før og etter innføring av høyoppløselig genomisk HLA-typing;** alle og de som ble transplantert med ubeslektet donor.

a) Oversikt: Total oversikt og 5-års-totaloverlevelse

Totaloversikt:

Det første vi ser her er en Kaplan-Meier- overlevelseskurve over alle de transplanterte pasientene fra 1974 og frem til og med 2014. Kurven i *Figur 5* er med for å vise totalbildet av overlevelsen. Kurven faller brått i begynnelsen og flater deretter nærmest helt ut. Det indikerer at de aller fleste dødsfallene forekommer i den første delen av oppfølgingsperioden, deretter er dødsfallene sjeldnere. Pasientene er transplantert på ulike tidspunkt og har følgelig ulik oppfølgingstid, sensurering etter endt oppfølgingstid er synlig i kurven.

Figur 5

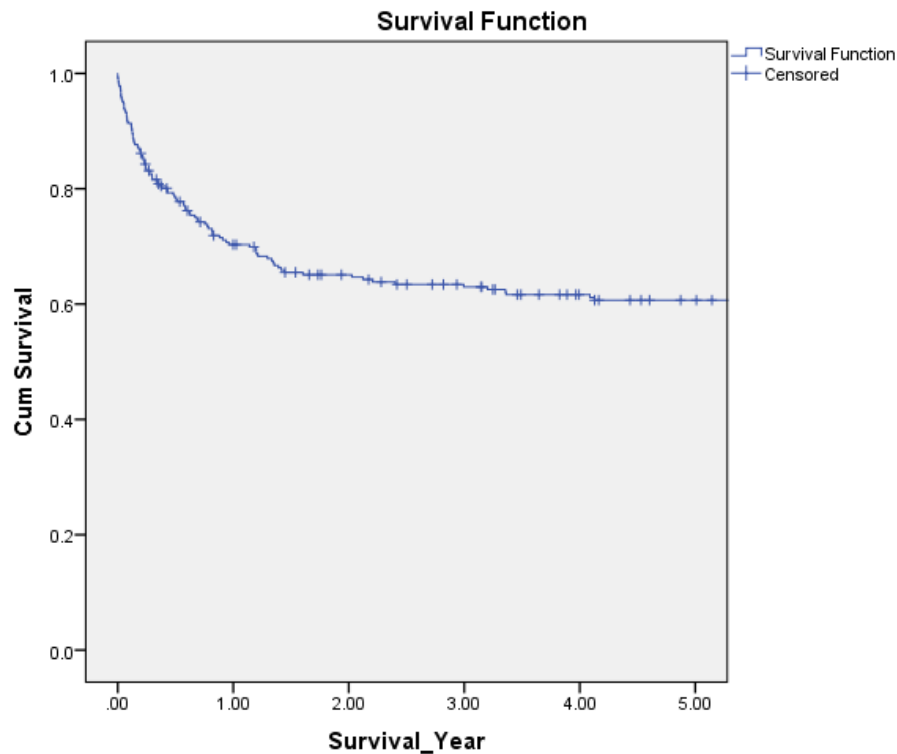


Figur 5 viser kumulativ overlevelse for alle pasientene (N=267) fra transplantasjonstidspunkt og frem til lengste oppfølgingstidspunkt på 31,8 år etter transplantasjonen.

5-års-totaloverlevelse:

Fordi kurven i figur 5 viser at de fleste dødsfallene forekommer i den første tiden av oppfølgingsperioden fremstilles her i figur 6 den samme analysen der oppfølgingstiden er kuttet til fem år.

Figur 6



Figur 6 viser kumulativ overlevelse for alle pasientene for 5 år. N= 267

Denne kurven viser en nedadgående kurve tidlig i bildet, kurven blir rettere utover oppfølgingstiden. De fleste dødsfallene forekommer altså tidligere i forløpet enn fem år. Denne kurven viser en fem års totaloverlevelse (overall survival, OS) på 61 %. I neste avsnitt ser vi nærmere på overlevelsen tidlig i forløpet.

b)

- I. Totaloverlevelse for tre måneder og ett år
- II. Sammenligning av overlevelse mellom de ulike tidsperiodene.
- III. Sammenligning av overlevelse mellom diagnoser.

I. Totaloverlevelse for tre måneder og ett år

I denne delen av oppgaven har jeg valgt å se på overlevelse ved tre måneder (100 dager) og ved ett år. Som vi så av overlevelseskurvene over skjer de fleste dødsfallene i begynnelsen av oppfølgingstiden, og disse dødsfallene er interessante med tanke på dødsfall forårsaket av transplantasjonsrelaterte komplikasjoner, ofte omtalt som transplantasjonsrelatert mortalitet (TRM). EBMT anbefaler nå at man i stede for TRM bruker begrepet non-relapse mortality, definert som tid fra transplantasjon til død uten tilbakefall. I det følgende er det imidlertid ikke tatt hensyn til dødsårsak.

Pasientene som ble transplantert i 2014 er ekskludert på grunn av for kort oppfølgingstid. Det nevnes kort at i 2014 ble det transplantert 19 pasienter. Fire var døde ved utgangen av 2014, median levetid fra transplantasjon til mors for disse var 146,5 dager (50-229 dager).

Totalt antall pasienter som fikk transplantasjon i perioden 1974-2013 var 250. Etter tre måneder (100 dager) var 207(83 %) fremdeles i live, etter ett år var 176 personer (70 %) fremdeles i live.

Tabell 6

OVERLEVELSE N=250	Antall	%
3 måneder	207	83 %
1 år	176	70 %

Tabell 6 gir en oversikt over overlevelse ved tre måneder og ett år.

II. Sammenligning av overlevelse mellom de ulike tidsperiodene.

Materialet inneholder pasientdata for 40 år, perioden 1974 – 2013. Fordi det i denne tidsperioden har skjedd store fremskritt i transplantasjonsfeltet er det interessant å se på om dette har påvirket overlevelsen. I dette avsnitt, som i forrige velger jeg å se på tre måneder og ett års overlevelse, deretter har jeg sammenlignet disse tallene mellom de fire tiårene.

Tabell 7

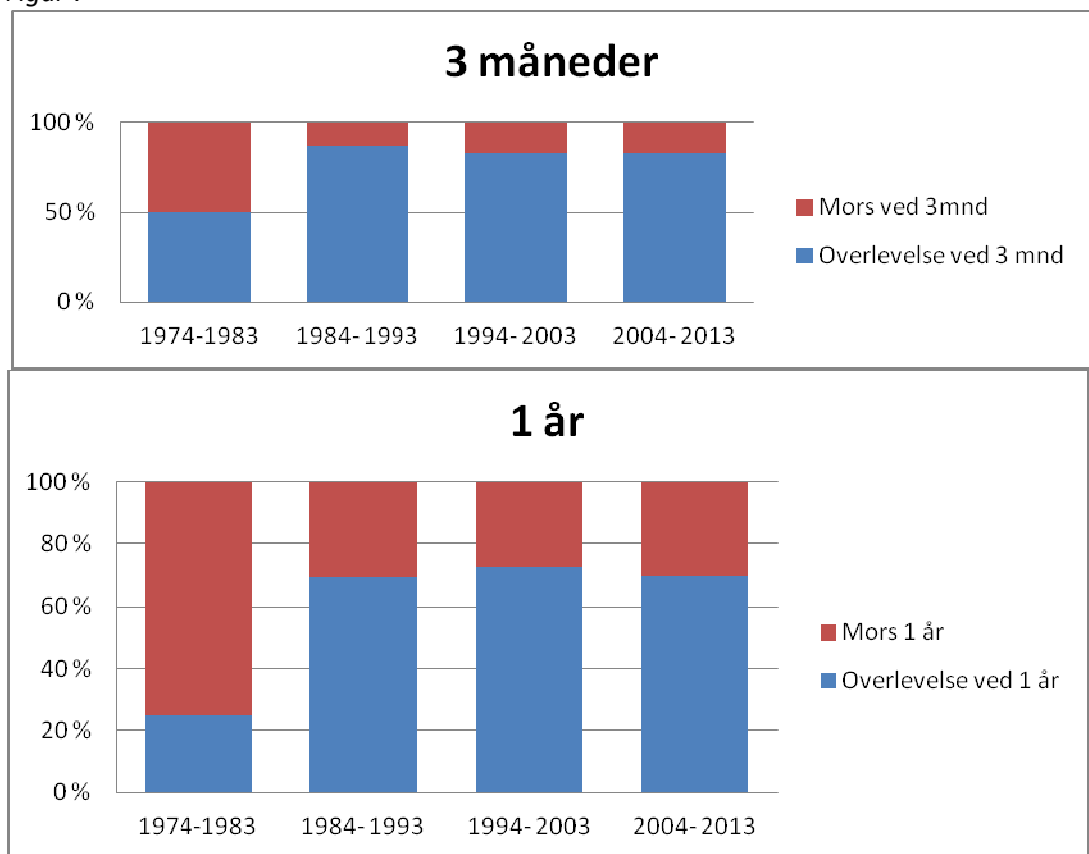
Overlevelse N=250	100 dager	%	1 år	%	Totalt
1974-1983	2	50	1	25	4
1984- 1993	20	87	16	70	23
1994- 2003	82	83	72	73	99
2004- 2013	103	83	87	70	124

Tabell 7 gir en oversikt over antall og prosentandel overlevende for henholdsvis tre måneder=100 dager og ett år. Totalkolonnen er totalt antall pasienter transplantert i perioden.

Ved å sammenligne tre måneders og ett års overlevelse ser vi at den første tiårsperioden viser en overlevelse for tre måneder og ett år på henholdsvis 50 % og 25 %, men det er kun fire transplanterte pasienter i perioden. Videre kan vi se at overlevelsesandelen har holdt seg relativt stabil de siste 30 årene og er naturlignok samsvarende med totaloverlevelsen vist i avsnittet over.

De eksakte antall pasienter og prosentandeler finnes i tabell 7, og utviklingen er grafisk fremstilt ved figur 7.

Figur 7

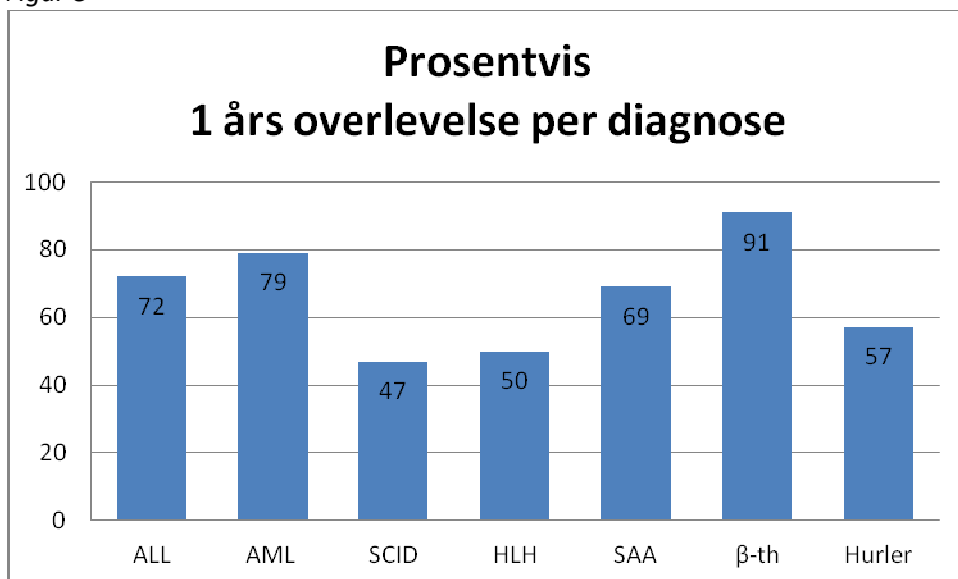


Figurene 7 viser andel overlevende og døde etter henholdsvis tre måneder og ett år.

III. Sammenligning av overlevelse mellom diagnoser

Den prosentvise overlevelsen etter ett år varierer for de ulike diagnosene. B-thalassemi viser best prognose med 91 % i live etter ett år etterfulgt av AML med 79 %. ALL og SAA ligger i et mellomstjkt med omtrent 70 % overlevelse etter ett år. Hurler, HLH og SCID har lavere overlevelse, omkring halvparten er i live etter ett år. Det er ikke testet om disse forskjellene er signifikante.

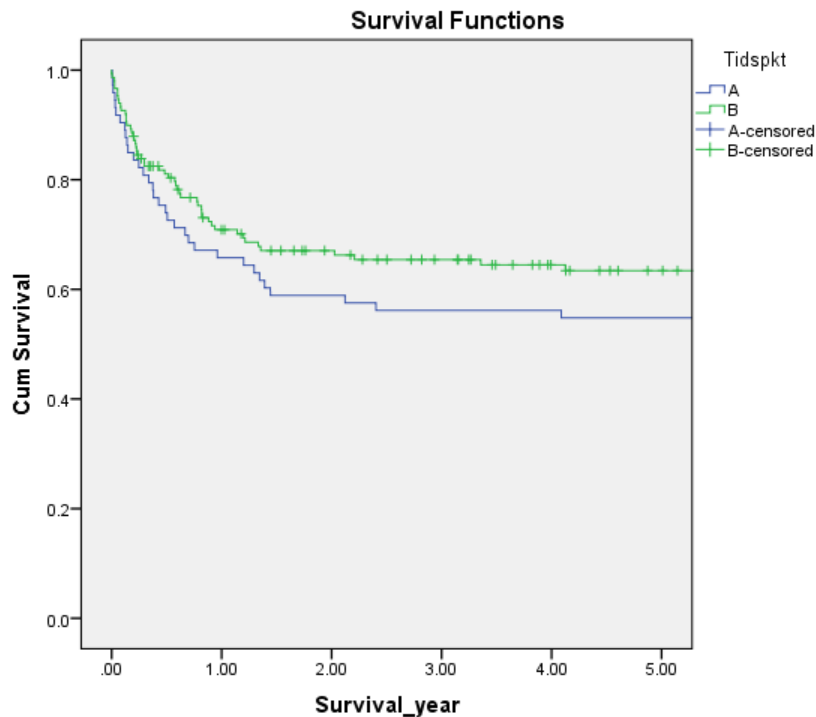
Figur 8



Figur 8 viser prosentvis overlevelse per diagnose ved 1 år.

Sammenligninger før og etter innføring av høyoppløselig genomisk HLA-typing

Figur 9

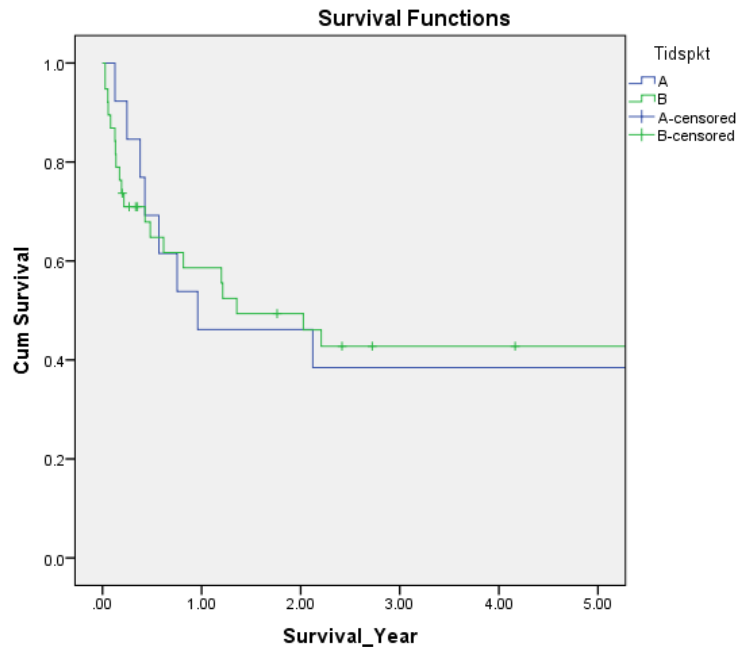


Figur 9 sammenligner overlevelse mellom to grupper. Gruppe A (grønn) er alle pasientene transplantert mellom 1974-1998 og gruppe B er transplantert fra 2003-2014. $N = 223$ ($N_A = 74$, $N_B = 149$)

Figur 9 ble laget for å sammenligne totaloverlevelsen for pasientene før 1999 og etter 2003. Hensikten var å se om det er en tendens til bedre overlevelse i gruppe B, sammenlignet med gruppe A. Som vi ser av kurven ligger den grønne kurven (B) store deler av forløpet over den blå(A). Ut i fra overlevelsestabellene får jeg at totaloverlevelsen for gruppe A og B ved dag 100 post-HSCT er på henholdsvis 81 % og 86 %, ved ett år ser vi 65 % versus 71 % og ved fem år er de samme tallene 54 % versus 63 %. Tross at det ser ut til å være noe bedre overlevelse for gruppe B er forskjellene ikke signifikante, p-verdi: 0,226(>0,05)

Grunnen til å sammenligne de to gruppene mot hverandre er innføringen av ny høyoppløselig genomisk HLA-teknikk i perioden. Det ser ikke ut til å være noen signifikant forskjell på overlevelsen mellom gruppene. Vi lurte derfor på om det ville fremkomme en forskjell om vi undersøkte overlevelse mellom kun pasienter som har mottatt transplantasjon med ubeslektet donor.

Figur 10



Figur 10 viser 5-års-overlevelse for pasienter transplantert med MUD. Gruppe A (grønn) er alle pasientene transplantert mellom 1974-1998 og Gruppe B er transplantert fra 2003-2014. $N = 51$ ($N_A = 13$, $N_B = 38$)

Kurvene ligger relativt likt gjennom forløpet og krysser hverandre på noen punkter. Fem års overlevelse mellom de to gruppene A og B er på henholdsvis 39 % og 43 %, forskjellen er ikke signifikant ulik.

Oppsummering av resultatene:

I tidsperioden 1974 - 2014 ble det utført 283 allo-HSCT på 267 barn på Barnemedisinsk avdeling ved Rikshospitalet. Det har vært og er en tendens til økende antall transplantasjoner per år. Høyeste antall var i 2014 med til sammen 19 transplantasjoner. Av alle transplantasjonene ble 47 % utført de siste ti årene i denne 41 års perioden. Medianalder var 5,65 år og 26 % av alle transplantasjoner ble utført før fylte 2 år. Det sees en lett overvekt gutter over piker med fordelingen 61 % og 39 %. Mer enn halvparten (57 %) av barna ble transplantert for en malign diagnose, sjeldnere sykdommer som hematologisk, metabolsk eller immunsviktsykdommer utgjør resten av pasientene. Forbehandling har vært gitt i mange kombinasjoner, BuCy er det som har vært gitt aller mest (52 %), nye medikamenter har kommet på markedet og fra 2005 og fremover har det blitt introdusert flere nye alternativer. Bruk av donor er ganske jevnt fordelt mellom søskendonor og ubeslektet. Sammen utgjør de 90 % av donorene. Vi ser en betydelig økning i andelen ubeslektede donorer med tiden, de siste 10 årene var 61 % av donorene ubeslektede. Stamceller har nesten utelukkende (90 %) blitt hentet fra donors benmarg.

Fem års totaloverlevelse for hele pasientgruppen er 61 %. Totaloverlevelse ved tre måneder og ett år er henholdsvis 83 % og 70 %. Ved å sammenligne de fire siste tiårene med hverandre vises det en stabil overlevelsesandel ved tre måneder og ved ett år. Sammenligning av overlevelsesandel ved ett år etter transplantasjon for de ulike diagnosene viser en tendens til varierende overlevelsesandel for hver av diagnosene. Sammenligninger av totaloverlevelse for grupper av pasienter før og etter det ble innført ny høyoppløselig HLA-teknikk viser ingen forskjeller verken blant alle eller ved utvalg av kun de som har fått transplantasjon med ubeslektet donor.

Diskusjon:

Med denne oppgaven er det ment til å gi en oppsummering over transplantasjonsaktiviteten for allogene hematopoietiske stamceller ved Barnemedisinsk avdeling ved Rikshospitalet. Det foreligger en oversikt over antall transplantasjoner, antall pasienter og deres alder, kjønn og diagnose, sammen med opplysninger om forbehandling, donor og stamcellekilde.

Antall: Ved gjennomgang av materialet finner vi at det har vært en relativt jevn stigning i antall årlige transplantasjoner. Økning av transplantasjoner er også beskrevet fra voksenhematologisk avdeling på Rikshospitalet[20], samt i diverse internasjonal litteratur som omhandler både voksne og barn. [21-24]. Transplantasjonsaktiviteten stiger altså og dette settes i sammenheng med 1) økt kompetanse og mer erfaring, 2) forskning og utvikling av ny teknologi som gjør det mulig å raskere diagnostisere sjeldne sykdommer, blant annet immunsviktilstander og 3) erfaring fra tidligere transplantasjoner som gjør at indikasjonene blir tydeligere. Vel så viktig er tilgangen på et økende antall ubeslektede donorer, nærmere omtalt nedenfor. Økt antall transplantasjoner fører til bedre erfaring med behandlingen i Norge og det er fordelaktig. Det er vist at >10 årlige pediatriske transplantasjoner per transplantasjonsenhet er en prognostisk gunstig faktor[22].

Alder: Medianalder ved transplantasjonstidspunkt var 5,65 år med spredning fra 0,15-17,59 år. Det vil si at det er en klar pediatrisk populasjon, med barn over hele aldersspennet. Det var 75 barn (26 %) som ble transplantert før fylte to år, det er doblet så mange som ved en jevn aldersfordeling.

Årsaken til opphopning av transplantasjoner tidlig i livsløpet kan settes i relasjon til diagnose. Metabolske sykdommer og immunsviktilstandene transplanteres helst tidlig i livet. Av de 75 som fikk transplantasjon før fylte to år hadde 35 en immunsviktdiagnose og 20 en metabolsk sykdom, de utgjør til sammen 73 % av de tidlige transplantasjonene mot 27 % av totalpopulasjonen. Ved langtidsoppfølging av barn med Hurler sykdom er det vist betydelig bedre prognose for normal

kognitiv utvikling dersom barnet behandles med HSCT før fylte to år [25]. Det er og vist at tidlig diagnose og transplantasjon før barnet er 3,5 måneder ved immunsvikttilstanden SCID gir signifikant bedre overlevelse enn ved senere behandling [26]. Pasientene med Hurler og SCID i dette materiale utgjør et stort nok antall til å forklare overvekten av tidlige transplantasjoner. De maligne og de hematologiske tilstandene er mer jevnt fordelt utover aldersspennet.

Kjønn: Resultatene viser en kjønnsfordeling med flere gutter enn piker i forholdet 61 % og 39 %. Den samme kjønnsfordelingen finnes igjen i pasientgruppen transplantert på voksenavdelingen på Rikshospitalet [20] og i andre pediatrike transplantasjonsserier [24]. Noen av diagnosene (WAS, IPEX, ALD) er X-bundne tilstander, men utgjør for få pasienter til å være forklaringen. Ved å se nærmere etter er det en spesielt stor overvekt gutter blant pasientene med malign sykdom, omkring 2/3. Hematologiske maligne sykdommer er generelt vanligere forekommende hos gutter og disse forskjellige sees allerede fra tidlig barndom [27].

Diagnose: Det er de maligne sykdommene som hyppigst blir transplantert. Vi ser at i takt med økende antall transplantasjoner totalt, har de maligne tilstandene økt i både antall og andel i denne pasientgruppen. Dette tenkes å henge sammen med økt kunnskap om HSCT som behandling ved disse sykdommene, samtidig som disse antakelig blir prioritert på transplantasjonslistene da tid ofte er avgjørende for prognose for disse pasientene. Immunsvikttilstandene transplanteres i større grad nå, og det tenkes å ha med å gjøre at vi nå har bedre diagnostiske verktøy for disse og mer erfaring med å transplantere dem. De metabolske tilstandene utgjør omtrent det samme antallet over tid, men en mindre totalandel nå enn tidligere. Det kan skyldes nedprioriteringer eller konkurrerende behandling som enzymerstatningsterapi og genterapi. Hematologiske tilstander utgjør stadig mindre antall og andel av de transplanterte pasientene. Det kan være at det er mindre oppmerksomhet knyttet til transplantasjon hos disse, og at muligheten for symptomatisk behandling med multiple transfusjoner utsetter prosessen. I Norge transplanteres mange med hematologiske sykdommer også kun ved tilgang på søsken- eller forlikelig familiedonor.

Donor: Kanskje den viktigste faktoren som påvirker antallet transplantasjoner er tilgangen på ubeslektede donorer. Molekylærgenetiske verktøy i tillegg til større benmargsregistre gjør at man finner bedre egnede donorer lettere. Muligheten til å bruke stamceller fra navlestrengsblod, utvider også muligheten til å finne egnet donor. Sistnevnte er ikke foreløpig hyppig brukt blant barn i Norge, bruken er økende internasjonalt og det kan være et godt alternativ der ikke andre givere er tilgjengelige.[28, 29].

Stamcellekilde: Vanligste stamcellekilde bruk til barn i Norge var klart benmargaspirat. Økende bruk av perifere stamceller sees for voksne [20], men er mindre ønsket for barn da det gir økt forekomst for KGVHD [28] og det er vist dårligere prognose [30].

Forbehandling: I denne oppgaven er det oppsummert hvilke forbehandling som er brukt, samt vist at det har vært endringer med innføring av nye cytotoksiske midler. Tradisjonelt har det vært brukt Cyklofosamid alene eller sammen med helkroppsbestråling eller Busulfan. Den siste tiårsperioden har det blitt tatt i bruk nyere medikamenter. Hensikten er å forsøke å finne forbehandling som gir tilsvarende overlevelsesprognose, men hvor senbivirkningene (infertilitet, vekst- og endokrine forstyrrelser, sekundær malignitet etter TBI) av forbehandlingen reduseres. Per i dag er det ikke en generell konsensus for bruk av forbehandlingsregime for pediatrike pasienter. Helkroppsbestråling anbefales generelt ikke på små barn, aldri < 2 år, men er fortsatt standardforbehandling for eldre barn med ALL da det viser god antileukemisk effekt [13]. Ulike forbehandling anbefales for ulike diagnoser, avhengig av behovet for immun- og myeloablasjon. Kondisjerings regimene er til dels gjenstand for internasjonale studieprotokoller for å finne sterkere evidens for hvilke regimer som passer best for hvem. For barn med ALL gjennomføres for tiden en internasjonal multisenterstudie hvor man sammenligner på en randomisert måte forbehandling med og uten TBI med henblikk på antileukemisk effekt, morbiditet og senskader.

Overlevelse: Det er stor heterogenitet i litteraturen som foreligger om allo-HSCT hos barn, hva gjelder pasientseleksjon, transplantasjonskarakteristika og presentasjon av endepunkter. Det gjør det vanskelig å sammenligne dette materialet med annet.

På generell basis er prospektive studier bedre egnet for å si noe om endepunkter. I denne oppgaven diskuteres overlevelse som eneste endepunkt. Når død er registret i denne oppgaven, er dette "død, uavhengig av årsak" som er et anbefalt primært endepunkt fra EBMT. Fordi vi har opplysninger om dato for død for alle pasientene, sammen med transplantasjonsdatoen, kan tid fra transplantasjon til død regnes ut med sikkerhet. Totaloverlevelse (= overall survival, OS) er av EBMT omtalt som tid til død, uavhengig av årsak. [31]. Mine funn er totaloverlevelse for hele pasientgruppen på 83 % ved tre måneder, 70 % ved ett år og 61 % ved fem år. Det er vanskelig å sammenligne disse tallene med andre. Det finnes noe annen litteratur som oppsummerer transplantasjonsaktivitet retrospektivt [22-24]. Det er likevel problematisk å sammenligne overlevelsestallene mellom sentrene uten å kontrollere for ulikt tidsperspektiv, diagnosesammensetning, forbehandlingsregime, donor og stamcellekilder. Det er gjort en sammenligning mellom de ulike tiårene vi har transplantert, denne viser stabile tall for totaloverlevelse ved tre måneder og ett år. Det er gjort store fremskritt når det kommer til transplantasjonsbehandlingen og i utgangspunktet var hypotesen at dette skulle vise seg med bedre overlevelse. Det kan være flere årsaker til at det ikke er vist bedre overlevelse over tid for denne pasientgruppen. For det første kan det være at det ikke er sammenlignbare grupper; med økt transplantasjonsrate tilbys behandlingen til flere med dårligere utgangsprognose og komorbiditet. Det kan derfor være og at de reelle transplantasjonsrelaterte komplikasjonene og residivraten har blitt mindre, men at det ikke fremkommer. Det kan også være at det faktisk ikke har blitt bedre utfall målt som overlevelse. Overlevelse som eneste endepunkt viser ikke hele bildet. Andre endepunkter som akutt og kronisk GVHD og ikke minst senbivirkninger etter behandlingen sier ikke denne oppgaven noe om. Vi vet ikke om forekomsten av det overnevnte har endret seg i den ene eller den andre retningen.

En sammenligning av overlevelse er også gjort for overlevelsesandel mellom de ulike diagnosene. Det sees en tendens til relativt stor forskjell i overlevelse for hver diagnose. Vi kan tenke oss at diagnose er en viktig prognostisk faktor når det kommer til overlevelse etter HSCT. For å kunne si noe interessant om prognosen til hver sykdom bør det settes opp mot pasientenes prognose uten HSCT og se på dødsårsakene for å finne ut om dødsfallene er transplantasjonsrelaterte eller skyldes grunnsykdom/residiv. Det er ikke testet om det er signifikante forskjeller.

Til slutt ble det gjort en sammenligning mellom gruppene transplantert fra 1974-1998 og fra 2003 - 2014. Det ble ikke påvist noen signifikant forskjell i overlevelse ved noe tidspunkt. Ved å trekke ut pasientene som ble transplantert med ubeslektet donor fantes heller ingen forskjell i overlevelse. Ut i fra disse funn ser det ut som om innføringen av ny HLA-teknologi ikke har hatt noen effekt på overlevelsen. Det kan derimot hende det har ført til at mange flere får tilbud om transplantasjon fordi man har mye bedre tilgang på ubeslektede donorer, samt at forlikelighetstesting har blitt mye bedre slik at man kan tenke seg at det ved vellykket HSCT er lavere komplikasjonsrate.

Stryker og svakheter av analysen:

Styrker: Analysen inneholder informasjon om hele transplantasjonskohorten. Alle barna har alle blitt behandlet ved Rikshospitalet, altså en single senter studie. Variablene har blitt plottet fortløpende og er stort sett plottet av samme person.

Svakheter: Analysene er gjort retrospektivt og dermed vanskeligere å si noe om sikkerheten i estimatene. Det er stor heterogenitet i presentasjon av transplantasjonsdata generelt og dermed vanskelig å sammenligne seg med andre. Oppgaven omhandler om transplantasjonsvirksomheten generelt og det er som vi leser av oppgaven mange faktorer som kan påvirke prognosen. Som endepunkt er det kun tatt for seg overlevelse, det er ikke gått inn i dødsårsak, residivrate, forekomst av aGVHD og andre akutte komplikasjoner, eller langtidsprognosene for kGVHD eller andre senkomplikasjoner.

Oppsummering og fremtidige prosjekter:

Det har vært en jevn økning av HSCT i Norge, som blant annet kan tilskrives økt kompetanse, bedre diagnostikk, nye indikasjonsområder og bedre tilgang på ubeslektede donorer. Økende antall gir bredere erfaringer, og gjennom internasjonalt samarbeid kan barn i Norge få best mulig behandlingstilbud. Som del av kvalitetssikringen bør utfallene for de enkelte undergruppene av diagnoser, transplantasjonsforløpene, donorer, og stamcellekilder registreres fortløpende i studie- eller transplantasjonsregistre. Vi kan på den måten bidra til å forbedre transplantasjonsbehandlingen av barn i Europa, og gjennom EBMT og JACIE standardisere prosedyrene på de ulike transplantasjonssentrene. Fokus for fremtidige studier vil inkludere senkomplikasjoner og livskvalitet hos langtidsoverlevende.

1. E.Tjønnfjord, G., *Blodet og benmargens celler*, in *Blodsykdommer* L.B. Svein Evensen, Geir E. Tjønnfjord og Harald Holte, Editor. 2008. p. 27- 39.
2. Giorgio Dini, S.G., *HSCT for children and adolescents*, in *EBMT- ESH Handbook* E.C. J.Apperley, E. Gluckman, T.Masszi, Editor. 2012, EBMT.
3. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn* [cited 2015 25.02]; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/barnekreft/epidemiologi>.
4. Brinch, L., *Akutte leukemier og myelodysplastiske syndromer*, in *Blodsykdommer*, L.B. Svein Evensen, Geir E. Tjønnfjord og Harald Holte Editor. 2008, Gyldendal Norsk Forlag. p. 127-165.
5. Hellebostad, M., *Akutt leukemi hos barn*, in *Blodsykdommer*, L.B. Svein Evensen, Geir E.Tjønnfjord, Harald Holte, Editor. 2008, Gyldendal Norsk Forlag AS. p. 166 - 171.
6. Henrik Hasle, J.A., 2 Erik Forestier, 3 Shau-Yin Ha, 4 Jesper Heldrup, 5 Kirsi Jahnukainen, 6 Olafur Gísli Jo´nsson, 7 Birgitte Lausen, 8 Josefine Palle, 9 and Bernward Zeller, 10, *Gemtuzumab ozogamicin as postconsolidation therapy does not prevent relapse in children with AML: results from NOPHO-AML 2004*. *Blood*. 2012, 2012. **120**(5): p. 978-984.
7. Zeller, B. *Prognose for akutt leukemi hos barn*. 2012 11.02.2015]; Available from: <http://www.oncolex.no/Home/Barn/Diagnoser/Akutt%20leukemi/Bakgrunn/Prognose.aspx>.
8. Glomstein, A. *Stamcelletransplantasjon* 2010 [cited 2015 27-02]; Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/hematologi-og-onkologi/stamcelletransplantasjon>.
9. Buchner, J., *National SCT-indications in Norway for children with acute lymphatic leukemia (ALL)* 2013.
10. Gluckman, E., *Choice of the donor*, in *EBMT-ESH Handbook* E.C. J.Apperley, E. Gluckman, T.Masszi, Editor. 2012, EBMT-ESH. p. 94-107.
11. Egeland, T., *TRANSPLANTASJONSIMMUNOLOGISKE KRITERIER FOR DONORUTVELGELSE VED STAMCELLETRANS-PLANTASJON (SCTX)*, in *Seksjon for transplantasjonsimmunologi, IMMI*. 2014.
12. Brinch, L., *Terapeutisk bruk av hematopoietiske stamceller ved blodsykdommer* in *Blodsykdommer*, L.B. Svein Evensen, Geir E. Tjønnfjord og Harald Holte, Editor. 2008, Gyldendal Norsk forlag AS. p. 278-292.
13. Alois Gratwohl, E.C., *Principles of conditioning*, in *EBMT-ESH Handbook* E.C. J.Apperley, E. Gluckman, T.Masszi, Editor. 2012, EBMT-ESH. p. 122- 137.
14. *Isolasjonsprosedyrer*. eHåndboken; Available from: <http://ehandbok.ous-hf.no>

http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss_/personvern_/Sider/styrende-dokumenter-i-ehandbok.aspx.

15. Fleming S1, Y.C., Haeusler GM, Clark J, Grigg A, Heath CH, Bajel A, van Hal SJ, Chen SC, Milliken ST, Morrissey CO, Tam CS, Szer J, Weinkove R, Slavin MA., *Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014*. Intern Medicine Journal, 2014. **44**(12b): p. 1283-1297.
16. Glomstein, A., *Retningslinjer ved allogene transplantasjon med hematopoietisk stamceller til barn*. 2011.
17. Jane Apperley, T.M., *Graft-versus-host-disease in EBMT-ESH Handbook* E.C. J.Apperley, E. Gluckman, T.Masszi, Editor. 2012, EBMT. p. 216 - 233.
18. Carpenter PA1, M.M., *Management of acute graft-versus-host disease in children*. Pediatric clinics of North America, 2010. **57**(1): p. 273-295.
19. Carreras, E., *Early complications after HSCT*, in *EBMT-ESH Handbook* E.C. J.Apperley, E. Gluckman, T.Masszi, Editor. 2012, EBMT-ESH. p. 176-195.
20. M A R Husøy, L.B., G E Tjønnfjord, T Gedde-Dahl d.y. D Heldal, P A Holme, I Dybedal, A Kolstad, Ç A Akkök, H Rollag, P Gaustad, S Bergan, T Egeland, D Josefsen, G Kvalheim, Y Fløisand *Allogene stamcelletransplantasjon hos voksne 1985 - 2012*. Tidsskrift for Den norske legeforening, 2014. **16**(134:1569-75).
21. JR Passweg1, H.B., C Peters2, HB Gaspar3, S Cesaro4, P Dreger5, RF Duarte6, JHF Falkenburg7, D Farge-Bancel8, A Gennery9, J Halter10, N Kröger11, F Lanza12, J Marsh13, M Mohty14, A Sureda15, A Velardi16 and A Madrigal17, *Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation*. Bone Marrow Transplantation 2012. **49**: p. 744-750.
22. Wachowiak J1, L.M., Miano M, Chybicka A, Stary J, Sterba J, Masszi T, Labar B, Maschan A, Kowalczyk JR, Lange A, Holowiecki J, Kalman N, Afanassiev BV, Dini G., *Haematopoietic stem cell transplantation in children in eastern European countries 1985-2004: development, recent activity and role of the EBMT/ESH Outreach Programme*. Bone Marrow Transplantation, 2008. **41**: p. 112-117.
23. A Pession, R.R., P Paolucci, G Pastore, G Dini, F Bonetti, E Madon, F Mandelli, L ZanESCO, C Uderzo, A Prete, M Rabusin, A Ugazio, P Di Bartolomeo, C Favre, L Bojd-Faulkner, V Poggi, R Luksch, A Donfrancesco, F Argioli, G La Nasa, A Amici, F Locatelli, *Hematopoietic stem cell transplantation in childhood: report from the bone marrow transplantation group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP)*. Hematologica, 2000. **85**: p. 638 - 646.
24. Hamidieh AA1, B.M., Babaki AE1, Jalali A1, Hosseini AS1, Jahani M1, Alimoghaddam K1, Ghavamzadeh A1., *Hematopoietic SCT in Iranian children 1991-2012*. Bone Marrow Transplantation, 2015: p. 1-6.
25. Charles Peters, E.G.S., James Anderson, P. Jean Henslee-Downey, Martin R. Klemperer, Morton J. Cowan, E. Fred Saunders, Pedro A. deAlarcon, Clare Twist, James B. Nachman, Gregory A. Hale, Richard E. Harris, Marta K. Rozans, Joanne Kurtzberg, Guy H. Grayson, Thomas E. Williams, Carl Lenarsky, John E.Wagner, William Krivit, and the members of The Storage Disease Collaborative Study Group, *Hurler syndrome: II. Outcome of HLA-genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in fifty-four children*. . Blood, 1998. **91**(7): p. 2601-2608.
26. Sung-Yun Pai, M.D., Brent R. Logan, Ph.D., Linda M. Griffith, M.D., Ph.D., Rebecca H. Buckley, M.D., Roberta E. Parrott, B.S., Christopher C. Dvorak, M.D, et al. , *Transplantation Outcomes for Severe Combined Immunodeficiency, 2000–2009*. The New England journal of medicine, 2014. **371**(5): p. 434-436.
27. Dorak MT1, K.E., *Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue*. Frontier in genetics, 2012. **3**.
28. Barfield R C , K.K., Hale GA., *Advances in pediatric hematopoietic stem cell transplantation*. Cancer Biology & Therapy 2008. **7**(10): p. 1533 - 1539.

29. Vanderson Rocha, J.C., Eric L. Sievers, Alexandra Filipovich, Franco Locatelli, Cristina Peters, Mats Remberger, Gerard Michel, William Arcese, Sandro Dallorso, Karin Tiedemann, Alessandro Busca, Ka-Wah Chan, Shunichi Kato, Juan Ortega, and A.Z. Marcus Vowels, Gerard Souillet, Anthony Oakill, Ann Woolfrey, Andrea L. Pay, Ann Green, Federico Garnier, Irina Ionescu, Peter Wernet, Girolamo Sirchia, Pablo Rubinstein, Sylvie Chevret, and Eliane Gluckman, *Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia*. Blood, 2001. **97**(10): p. 2962 - 2970.
30. Eapen M1, H.M., Klein JP, Champlin RE, Loberiza FR Jr, Ringdén O, Wagner JE., *Higher mortality after allogeneic peripheral-blood transplantation compared with bone marrow in children and adolescents: the Histocompatibility and Alternate Stem Cell Source Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry*. Clinical Oncology 2004. **22**(24): p. 4872-4880.
31. Szydlo, R.M., *Statistical evaluation of HSCT data*
in *EBMT-ESH Handbook* E.C. J.Apperley, E. Gluckman, T.Masszi, Editor. 2012, EBMT-ESH. p. 613-629.